



本態性高血圧患者における治療前および降圧治療中の家庭血圧指標の予後予測能：HOMED-BP研究

| | |
|--------|---|
| 著者 | 渡部 大介 |
| 号 | 52 |
| 学位授与機関 | Tohoku University |
| 学位授与番号 | 薬博（薬科）第51号 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/00122597 |

本態性高血圧患者における治療前および降圧治療中の家庭血圧指標の予後予測能：
HOMED-BP 研究

医薬開発構想講座 渡部 大介

【目的】高齢化に伴い、わが国の脳心血管疾患発症数は増加の一途を辿っている。わが国の脳心血管疾患の最大の危険因子は高血圧である。今後の高齢化社会に向けて、高血圧の適切な治療管理すなわち血圧管理の重要性がますます高まっている。高血圧診療において、血圧の適切な評価は基本的事項であり、かつ最も重要である。臨床における血圧評価は、収縮期血圧と拡張期血圧だけでなく、平均血圧と脈圧も同時に評価することで、その意義をさらに高める可能性があると考えられる。これらの 4 血圧指標と脳心血管イベント発症リスクとの関連を比較した観察研究がこれまでに実施されている。先行研究では、収縮期血圧をはじめとして、拡張期血圧および平均血圧は有意な予後予測能を有するが、一方、脈圧は、他の 3 指標に比して予後予測能が劣ることを報告している。しかし、これらの報告は、主に随時血圧に基づく血圧情報を用いた解析結果であり、随時血圧以外の血圧情報に基づくエビデンスは限定的である。また、これらの観察研究では、ベースラインの一時点の血圧情報のみに基づいた結果である。

家庭血圧は、随時血圧に比べて、高い心血管疾患予後予測能を有していることが、これまで多くの観察研究から明らかになってきた。我々は、家庭血圧を指標とした長期降圧療法の有効性を検証するための介入試験である HOMED-BP(Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure)研究において、治療前のみならず降圧治療下の収縮期血圧が心血管イベントの発症を有意に予測することを明らかにした。しかし、その他の血圧指標である拡張期血圧、平均血圧、および脈圧の心血管イベント予測能は、明らかになっていない。そこで、本研究では、HOMED-BP 研究に参加した本態性高血圧患者を対象に、治療前（観察期）と降圧治療中（追跡期）の家庭血圧測定で得られた 4 つの各血圧指標と心血管イベントとの関連を分析し、

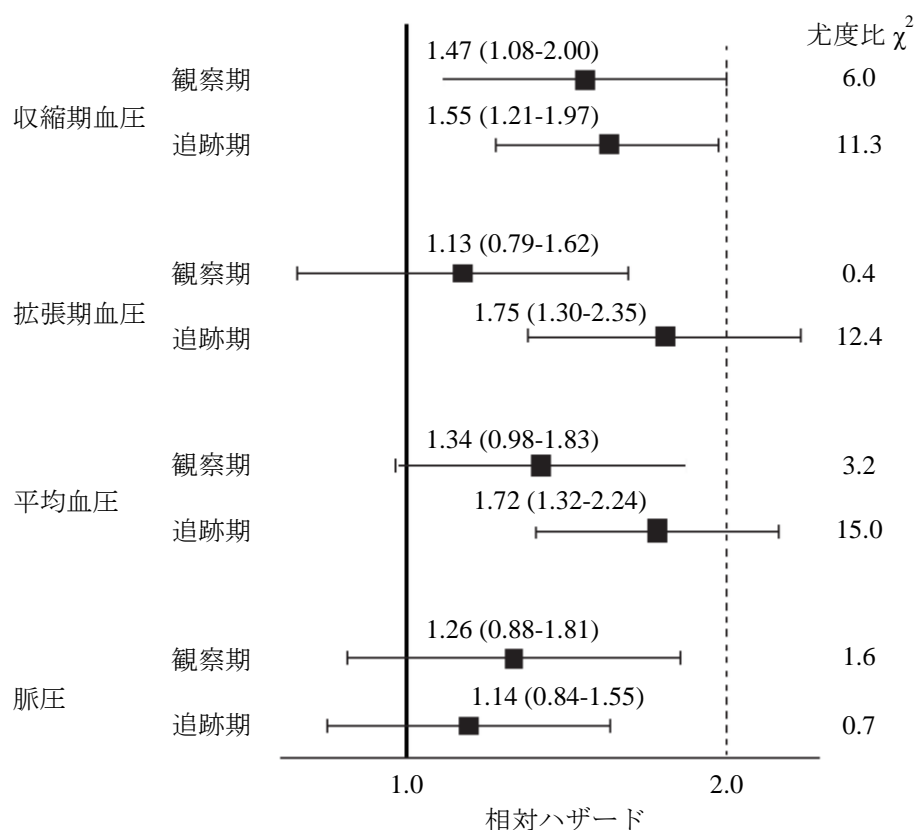
それらのイベント予測能を比較することを目的とした。

【方法】本研究の解析対象者は、HOMED-BP 研究で無作為化割り付けされた軽～中等症本態性高血圧患者 3518 名のうち、追跡期血圧情報が得られた 3147 名(女性 50.1%, 平均年齢 59.5 歳)であった。心血管イベントの定義は、試験の一次エンドポイント(総循環器死亡および一過性脳虚血発作を除く脳卒中・心筋梗塞発症)と同一とした。各血圧因子と心血管イベントとの関連は、性、年齢、喫煙、飲酒、body mass index、糖尿病、高脂血症、心血管疾患既往を補正した Cox 比例ハザード回帰分析を用いて評価した。また、各血圧指標の心血管イベント予測能を比較するために、尤度比検定を用いて、ある血圧指標を含む Cox 比例ハザードモデルに他の血圧指標を加えたことに伴うモデル適合度の改善の程度、すなわち、尤度比 χ^2 値の上昇度を評価した。

【結果】追跡期間中央値 5.4 年において、心血管イベント発症数は 46 例(1.5%)であった。4 つの家庭血圧指標において、観察期と追跡期の指標が各々単独で含まれたモデルでは、観察期における収縮期、拡張期、および平均血圧は各々、心血管イベント発症リスクとの間に有意な関連を認めた ($P \leq 0.020$)。一方、脈圧は有意な関連を認めなかった ($P = 0.060$)。追跡期における各血圧指標と心血管イベント発症リスクとの関連は、観察期と同様であった。とりわけ、拡張期および平均血圧では、尤度比 χ^2 値がその他の指標と比較すると、より大きい値を示した(各々の尤度比 χ^2 : 拡張期血圧 17.4, $P < 0.001$; 平均血圧 22.5, $P < 0.001$)。続いて、観察期と追跡期の 2 つの同指標が同時に含まれたモデル間の尤度比を比較したところ、追跡期の収縮期、拡張期、および平均血圧は、観察期の同指標に比して心血管イベントリスクとより密接に関連していた(観察期に対する尤度比 χ^2 vs 追跡期に対する尤度比 χ^2 : 収縮期血圧 1.47, $P = 0.014$ vs 1.55, $P < 0.001$; 拡張期血圧 1.13, $P = 0.504$ vs 1.75, $P < 0.001$; 平均血圧 1.34, $P = 0.071$ vs 1.72, $P < 0.001$)。脈

圧は観察期・追跡期ともに有意な関連を認めなかった（図）。

図 4つの家庭血圧指標の主要心血管イベント発症リスク



図において、各家庭血圧指標における心血管イベント予測能は、観察期血圧に比して、追跡期血圧においてより優れている傾向が認められた。そこで、尤度比を比較したところ、追跡期の平均血圧が他の血圧指標よりも高い予後予測能を有することが明らかとなった（追跡期の収縮期または拡張期血圧含有モデルに平均血圧を加えた場合 $P < 0.05$; 平均血圧含有モデルに収縮期または拡張期血圧を加えた場合、各々 $P > 0.05$ ）。

【結論】 今回の研究により、以下の3点が主な結果として示された：(1) 家庭収縮期、拡張期および平均血圧は、観察期と同様に追跡期においても心血管イベント発症リスクを有意に予測していたが、一方で、脈圧は観察期および追跡期ともに有意な関連を認め

なかった、(2) 家庭収縮期・拡張期・平均血圧では各々、追跡期の血圧レベルが観察期に比して、心血管イベント発症リスクとの間により密接な関連を有していた、(3) 追跡期の家庭平均血圧が、今回の研究において評価した全ての血圧指標の中で最も高い心血管イベント予測能を有していた。これらの知見は、軽症および中等度本態性高血圧患者において、厳格に血圧コントロールすることが予後の改善につながることを示唆しており、改めて“the lower, the better”の概念が重要であることを裏付ける根拠となり得ると考えられる。また、降圧治療を行う上で収縮期および拡張期血圧だけでなく、平均血圧の指標を活用することは、心血管疾患リスク軽減に有益かもしれない。しかし、平均血圧は、高血圧臨床において診断および治療に関する基準値が存在せず、実用的ではないと言わざるを得ない。今後は、実地臨床における家庭平均血圧の実用性かつ有益性を証明するために、平均血圧レベルを指標とする介入試験を実施する必要があると考える。

論文審査結果の要旨

論文提出者：渡部 大介

論文審査委員（主査）：佐藤 博

論文題目：本態性高血圧患者における治療前および降圧治療中の家庭血圧指標の予後予測能：HOMED-BP 研究

高齢化社会の進展とともに脳心血管疾患は増加の一途を辿っている。その最大の危険因子である高血圧に関して、これまでの主に随時血圧に基づく血圧情報の解析から、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧がそれぞれに有意な予後予測能を有することが解明されている。しかし、もう一つの指標である脈圧については「予後予測能が劣る」という報告があり、とくに随時血圧ではなく家庭血圧を用いた場合での分析結果はまだ限定的である。また、治療前（観察期）のみならず降圧治療中（追跡期）の家庭血圧測定で得られた各血圧指標と心血管イベントとの関係を詳しく検討した調査結果もまだ報告されていない。

そのような背景を元に、本論文では、Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP) 研究に参加した 3147 名の本態性高血圧患者を対象にして、治療前（観察期）と降圧治療中（追跡期）の家庭血圧測定で得られた 4 つの指標（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、脈圧）と心血管イベントとの関係について詳細な分析が行われた。追跡期間の中央値は 5.4 年、心血管イベント発症数は 46 例（1.5%）であった。

結果として、以下の 3 つの点が明らかになった。（1）家庭収縮期血圧、拡張期血圧、および平均血圧は、観察期と同様に追跡期においても心血管イベントを有意に予測していたが、脈圧は観察期および追跡期とも心血管イベントとは有意に関連はしていなかった。（2）家庭収縮期血圧、拡張期血圧、および平均血圧では、観察期データに比較して、追跡期の血圧レベルの方が、より密接に心血管イベントと関連することが判明した。（3）今回の研究で評価した全ての血圧指標の中で、追跡期の家庭平均血圧が最も高い心血管イベント予測能を有していた。

今回得られた結果は何れも重要であるが、とくに追跡期の家庭平均血圧の有用性を示した 3 番目の結果は、現在の実地臨床の中で大きな意味を持つ知見である。

これまでの血圧の評価は、もっぱら収縮期血圧と拡張期血圧だけを用いて行われていた。実地臨床の中でも、収縮期血圧・拡張期血圧についてはそれぞれの正常値、あるいは目標値などが定められているが、その一方で、平均血圧については未だ診断および治療に関する基準値が存在していない。そのため、現時点で平均血圧を直ちに「最も有用な血圧の指標」として導入することは実用的ではない状況にある。

今後は、実地臨床における家庭平均血圧の実用性かつ有益性を証明するために、平均血圧レベルを指標とする介入試験の必要性が望まれ、そのエビデンスの基盤になるという点で、本論文が果たす意義は大きい。

よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として合格と認める。